

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

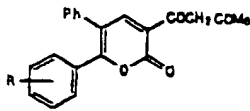
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

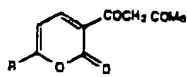
$R^1$  = same as I. A soln. of *N*-(4-bromo-2,6-diethylphenyl)-3-oxobutylamide and BuNH<sub>2</sub> in PhMe was heated at 90° for 1 h and refluxed for 1 h, the mixt. was concd., and the residue was refluxed with II ( $R^1$  = Me) in mesitylene to give 57% I ( $R^1$  = 2,6,4-Et<sub>3</sub>BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  $R^2$  =  $R^3$  = Me). The byproduct Me<sub>2</sub>CO was removed during the reaction.

109: 92788b Procedure for the preparation of 3-acetoacetyl-2,3-diaryl-2H-pyran-2-ones, useful as dye and pharmaceutical intermediates. Hirsch, Bodo; Hoefgen, Norbert (Technische Universität Dresden) Ger. (East) DD 252,188 (Cl. C07D309/38), 30 Dec 1987, Appl. 293,679, 15 Aug 1986; 3 pp. A procedure for



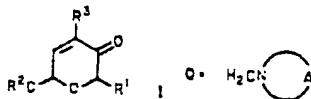
the prepn. of pyranones I ( $R$  = H, Me, MeO, etc.), useful as intermediates for dyes and pharmaceuticals, was characterized in that 2,3-diaryl-3-chlorovinylaldehydes are reacted with triacetic acid anhydride (II) in AcOH in the presence of NEt<sub>3</sub>. A mixt. of 1-chloro-2,3-diphenylvinylaldehyde, II, and NEt<sub>3</sub> in AcOH was refluxed 1 h to give 41% I ( $R$  = H).

109: 92789j Preparation of 3-acetoacetyl-6-aryl-2H-pyran-2-ones as intermediates for dyes and drugs. Hirsch, Bodo; Hoefgen, Norbert (Technische Universität Dresden) Ger. (East) DD 252,684 (Cl. C07D309/38), 23 Dec 1987, Appl. 294,207, 08 Sep 1986; 4 pp. The title compds. I;  $R$  = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,



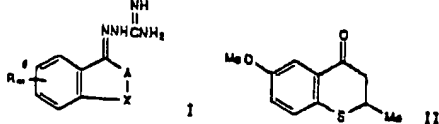
4-ONC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, triazolyl, etc.) useful as intermediates for dyes and drugs, were prepd. 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl:CHCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, triacetic lactone, and BuN were refluxed 15 min in EtOH followed by addn. of H<sub>2</sub>O to the x soln. to give 89% I ( $R$  = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

109: 92790c Preparation of pyranone derivatives useful as preclinical miticides. Takao, Hisashi; Osaki, Norio; Yasudomi,orio (Otsuka Chemical Co., Ltd.) U.S. US 4,742,078 (Cl. 514-460; 51N43/16), 03 May 1988, US Appl. 614,165, 09 May 1984; 9 pp. int. of U.S. Ser. No. 614,165, abandoned. Title compds. I [ $R^1$  = H,



cycloalkyl, Ph;  $R^2$  = C<sub>4-20</sub> alkyl;  $R^3$  = H, halo,  $R^4$ R<sup>5</sup>NCH<sub>2</sub>, Q;  $R^4$  = alkyl, cycloalkyl; A = CH<sub>2</sub>, O, N forming an (un)substituted member heterocyclyl; and an acid salt thereof, were prepd. I [ $R^1$  = iso-Pr;  $R^2$  = Ac;  $R^3$  = H] in Et<sub>2</sub>O was stirred with (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, and to the soln. was added anhyd. SnCl<sub>4</sub> to give I [ $R^1$  = iso-Pr;  $R^2$  = cetyl;  $R^3$  = H] (II). *Tetranychus urticae* treated with 2-wk-old seedling kidney beans and treated with 160 mg II gave 100% mortality.

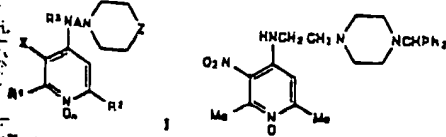
109: 92791d Preparation of *N*-amidino-*N'*-benzopyranyl- and benzopyranyldiazones as cardiovascular agents. Bayer A.-G. Ming Zhuangli Shengqing Gongkai Shuomingshu CN 85,101,799 (C07C123/00), 17 Jan 1987, Appl. 01 Apr 1985; 21 pp.



title compds. [I;  $R$  = H, halo, C<sub>1-10</sub> alkyl, etc.;  $m$  = 1-4; A = d (substituted) alkylene, alkenylene, CO, C:NOH, etc.; X = substituted alkylene, (substituted) imino, O, Se, SO<sub>2</sub>, wherein  $n$  = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000]

## PYRIDINES

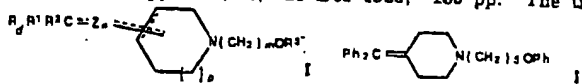
109: 92792e Basic substituted pyridine derivatives, procedure for their preparation, pharmaceuticals containing them, and their use. Eiben, Ulrich; Anagnostopoulos, Hristo; Bartlett, Robert (Bayer A.-G.) Ger. Offen. DE 3,541,428 (Cl. C07D213/61), 27 Dec 1987, Appl. 23 Nov 1985; 17 pp. Pyridine derivs. I [ $R^1$ ,  $R^2$  =



alkyl;  $R^3$  = H, C<sub>1-1</sub> alkyl; A = C<sub>2-4</sub> alkylene;  $n$  = 0, 1; Z =

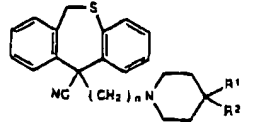
NCHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CHCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C:CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;  $R^4$  = H,  $R^5$  = Ph, cinnamyl;  $R^6$  = H, OH;  $X$  = H, cyano, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COR<sup>7</sup>;  $R^7$  = OH, C<sub>1-4</sub> alkoxy; and their physiol. tolerable salts, useful in the prevention and treatment of allergic illnesses, esp. allergic rhinitis, asthma, dermatitis, and conjunctivitis, and anaphylactic shock, were prepd. by 7 methods. 4-(2-Chloroethylamino)-2,6-dimethyl-3-nitropyridine 1-oxide, 1-di-phenylmethylpiperazine, and NEt<sub>3</sub> were boiled 80 h in Me<sub>2</sub>CHOH to give aminopyridine II, characterized as the tri-HCl salt. The ED<sub>50</sub> of II against histamine was 0.3-1 mg/kg i.v. in guinea pigs.

109: 92793f Preparation of *N*-arylalkoxyalkyl heterocyclic anines as antiallergy agents. Yanni, John Michael; Walsb, David Allan (Robins, A. H., Co., Inc.) S. African ZA 86 04,458 (Cl. A61K), 25 Feb 1987, US Appl. 811,799, 20 Dec 1985; 130 pp. The title



compds. [I;  $R$  = H, OH, cyano;  $R^1$  = furyl, naphthyl, pyridyl, thienyl, (un)substituted Ph;  $R^2$  =  $R^1$ , cycloalkyl, alkyl, (un)substituted PhCH<sub>2</sub>;  $R^3$  =  $R^1$ , aralkyl, heterocyclyl; Z = CH, CH<sub>2</sub>, CHOH;  $d$ ,  $n$  = 0, 1;  $m$  = 1-6;  $p$  = 0-2] were prepd. as antihistaminics, bronchodilators, and antiallergy agents (no data). 1-Acetyl-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidine was refluxed 7 h in abs. alc. contg. HCl to give 73.0% 4-(diphenylmethylene)piperidine. This was refluxed with Br(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Oph 20 h in BuOH contg. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to give 70% (phenoxypropyl)piperidine II.

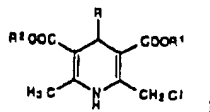
109: 92794g Substituted 11-(piperidinoalkyl)-6,11-dihydrodi-benzo[b,e]thiepin-11-carbonitriles useful as antiarrhythmic drugs. Protiva, Miroslav; Sindelar, Karel; Metys, Jan Czech. CS 240,598 (Cl. C07D409/06), 01 Jun 1987, Appl. 84/7,798, 12 Oct 1984; 8 pp. The title compds. I ( $R^1$  = H, OH, ethoxycarbonyl;  $R^2$  =



(un)substituted Ph, 2-oxo-1-benzimidazolyl; optionally the entire CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> residue is spirocyclically bonded 1-phenyl-4-oxo-5,5-imidazo-lydinylidene;  $n$  = 2, 3) and their HCl salts are prepd. by reaction of piperidine deriva and either 11-(2-bromoethyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-carbonitrile (II) or 11-(3-bromopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-carbonitrile (III). I are antiarrhythmic drugs (no data). A mixt. of III 3.5 g, 4-phenylpiperidin-4-ol 1.8 g, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.4 g, and chloroform 30 mL was refluxed for 11 h. After filtration, the filtrate was vacuum evapd., and the residue was dissolved in ether. The soln. was neutralized with ether soln. of HCl to give crude 1-[3-(11-cyano-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)propyl]-4-phenylpiperidin-4-ol hydrochloride. After crystn. from EtOH, 2.5 g pure product was obtained. The yield was 51%.

109: 92795h Preparation of *N*-tert-butyl-*N*,*N'*-diaroylhydrazines as insecticides. Hsu, Adam Chi Tung; Phat Le Dat (Rohm and Haas Co.) Eur. Pat. Appl. EP 253,468 (Cl. C07D213/86), 20 Jan 1988, US Appl. 885,508, 14 Jul 1986; 79 pp. AC(X)NHNHRC(X)B [I; A, B = (un)substituted Ph; 1 of A, B = (un) substituted heterocyclyl;  $R^1$  = alkyl, cycloalkylalkyl; X, X' = O, S, NR;  $R$  = H, alkyl] were prepd. R<sup>2</sup>CONHNHRCMe<sub>3</sub> ( $R^2$  = 2-pyridyl) and BzCl were stirred overnight in PhMe contg. aq. NaOH to give RCONH = NBzCMe<sub>3</sub> ( $R^2$  = same) which, in a soln. at 600 ppm sprayed on leaves or directly on boll weevils, caused 100, 80, and 40% mortality to southern armyworm and Mexican bean beetle larvae, and adult boll weevils, resp.

109: 92796j Preparation of 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates for therapy of the circulatory system. Cupka, Pavol; Rybar, Alfonz; Martvon, Augustin Czech. CS 245,083 (Cl. C07D211/90), 15 Dec 1987, Appl. 84/9,988, 19 Dec 1984; 4 pp. The title compds.



[I;  $R$  = Ph, optionally substituted with a halide, Me, NO<sub>2</sub>, furyl, thienyl;  $R^1$ ,  $R^2$  = Me, Et, iso-Pr] are prepd. by reacting R-CHO (II) with ClCH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> (III) and CH<sub>3</sub>C(NH<sub>2</sub>):CHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> (IV) in an org. solvent at 20-120°. I are useful for therapy of the circulatory system. A mixt. of II ( $R$  = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 15.1, III ( $R^1$  = Me) 15.05, and IV ( $R^2$  = Me) 11.5 g in 70 mL MeOH was refluxed for 3 h. After cooling, the pptd. product was sepd. by filtration washed with MeOH, and recrystd. to give I ( $R$  = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  $R^1$ ,  $R^2$  = Me). The similarly prepd. I ( $R$  = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $R^1$ ,  $R^2$  = Et) 10 µg/kg was administered i.v. to dogs during pentobarbital anesthesia to exam. hemodynamic properties. After 30 s, blood flow rate started to increase from 31.8 mL/min. to 92.4 mL/min. and maintained the increased level for 25 min. The flow rate was 190%, compared to 106% attained by the conventional drug nifedipine. The diastolic blood pressure decreased from 15 to 9 kPa, and the decrease lasted for 15 min. The effect was comparable to that of nifedipine.

109: 92797k Preparation of pyridylethanolamines as animal growth promoters. Lindel, Hans; Hallenbach, Werner; Berschauer, Friedrich; De Jong, Anno; Scheer, Martin (Bayer A.-G.) Ger.

AL3



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240 698

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 12 10 84  
(21) PV 7798-84

(51) Int. Cl.<sup>2</sup>

C 07 D 409/06

Received & Processed  
SCIENTIFIC LIBRARY  
RECEIPTS & RECORDS

SEP 10 1987

(40) Zveřejněno 13 06 85  
(45) Vydáno 01 06 87

PAT. & T.M. OFFICE

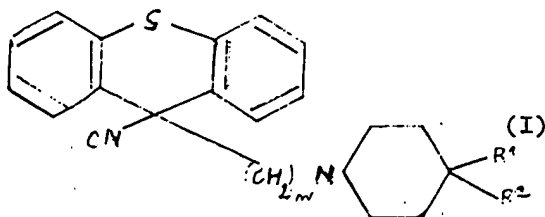
(75)  
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr.ing.DrSc.,  
ŠINDELÁŘ KAREL ing.CSc.,  
METYŠ JAN MUDr.CSc., PRAHA

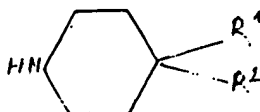
(54)

Substituované 11-(piperidinoalkyl)-6,11-dihydrodibenzo  
(b,e)thiepin-11-karbonitrily

Obor syntetických léčiv, kde jsou substituované 11-(piperidinoalkyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrily obecného vzorce I,



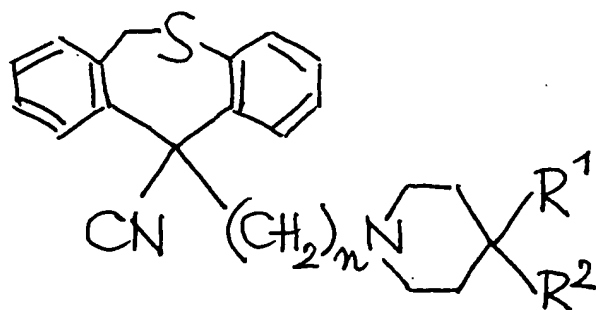
ve kterém  $R^1$  značí atom vodíku, hydroxyl nebo athoxykarbonyl,  $R^2$  je fenyl, fenyl substituovaný v libovolné poloze methylem nebo atomem halogenu, 2-oxo-1-benzimidazolyl, nebo kde celý zbytek  $CR^1R^2$  značí spirocyklicky vázaný 1-fenyl-4-oxo-5,5-imidazolidinyliden,  $n$  je 2 nebo 3, a jejich hydrochloridy. Látky vzorce I a jejich hydrochloridy jsou antidiarhoika, tj. léčiva s protiprůjmovou účinností. Získávají se substitučními reakcemi 11-(2-bromethyl)- a 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu s piperidinovými deriváty vzorce II.



ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ , resp. celý zbytek  $CR^1R^2$ , značí totéž jako ve vzorci I.

240 698

Vynález se týká substituovaných 11-(piperidinoalkyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilů obecného vzorce I,



/I/

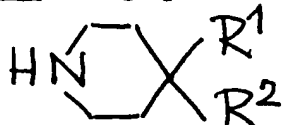
kde  $R^1$  značí atom vodíku, hydroxyl nebo ethoxykarbonyl,  $R^2$  je fenyl, fenyl substituovaný v libovolné poloze methylem nebo atomem halogenu, 2-oxo-1-benzimidazoliny, nebo kde celý zbytek  $CR^1R^2$  značí spirocyklicky vázaný 1-fenyl-4-oxo-5,5-imidazolidinylden,  $n$  je 2 nebo 3, jakož i jejich hydrochloridů. Látky vzorce I jsou antidiarhoika, tj. léčiva s protiprůjmovou účinností.

Alkaloid morfin vykazuje celý komplex farmakodynamických účinků, mezi kterými figuruje též účinek antidiarhoický, který je výsledkem přímého ovlivnění muskulatury střevní stěny. Vzhledem k svým vlastnostem návykové opiátové drogy je však morfin v tomto směru terapeuticky nepoužitelný. Systematickým výzkumem byly vyvinuty strukturně vzdálené morfinové analogy, které mají antidiarhoický účinek aniž by měly nežádoucí morfinové efekty; mezi tyto látky patří zejména preparáty difenoxin, difenoxylát a loperamid (Bradshaw M.J., Harvey R.F., Drugs 24, 440, 1982). Všechny tři jmenované preparáty jsou substituované piperidinoalkyldifenylacetonitrily nebo -difenylacetamidy. Nyní bylo zjištěno, že některé nové substituované piperidinoalkylderiváty

6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu vykazují v experimentu na zvířatech (na myších) antidiarhoickou účinnost a mají přitom některé přednosti ve srovnání se známým difenoxylátem (Janssen P.A.J. et al., J.Med.Pharm.Chem. 1, 299, 1959).

Tak např. do rozsahu tohoto vynálezu spadající 11-/2-(4-ethoxykarbonyl-4-fenylpiperidino)ethyl-/6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitril, který byl testován při orálním podání ve formě hydrochloridu, je v dávce 500 mg/kg u myší prakticky netoxický a nevyvolává uhynutí zvířat. Naproti tomu difenoxylát má střední smrtnou dávku  $LD_{50}=337$  mg/kg. Zatím co difenoxylát má v peritoneálním testu u myší asi 3 % analgetické účinnosti morfinu, jmenovaná látka podle tohoto vynálezu je v tomto testu prakticky neúčinná. Rovněž diskoordinační působení látky podle vynálezu v testu rotující tyčky u myší ( $ED_{50}$  je vyšší než 50 mg/kg) je nižší než účinek difenoxylátu ( $ED_{50}=33$  mg/kg). V testu experimentálního průjmu, vyvolaného u myší nitrožilním podáním serotoninu v dávce 10 mg/kg (Děmina et al., Farmakol.Toksikol. 44, 91, 1981), působí jmenovaná látka podle vynálezu antidiarhoicky statisticky významně v orální dávce 10 mg/kg (difenoxylát působí v orálních dávkách 5-10 mg/kg). Lze tedy uzavřít, že pro jmenovanou látku podle vynálezu lze předpokládat terapeutickou účinnost proti průjmům různého původu při nižších vedlejších efektech než jaké jsou spojeny s používáním difenoxylátu.

Látky podle vynálezu vzorce I jsou přístupné substitučními reakcemi 11-(2-bromethyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu a 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu (Šindelář K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 48, 1 898, 1983) s piperidinovými deriváty obecného vzorce II,



/II/

ve kterém  $R^1$  a  $R^2$ , resp. celý zbytek  $CR^1R^2$ , značí totéž jako ve vzorci I. Tyto piperidinové deriváty jsou látky většinou známe a na literaturu je odkazováno v jednotlivých příkladech. Substituční reakce se provedou zahříváním komponent s uhlíčitánem draselným ve vhodném rozpouštědle, s výhodou v acetonu. Produkty se získají buď ve formě hydrochloridů, které se čistí krystalizací, nebo ve formě basí, které se čistí chromatografií na silikagelu

a teprve potom případně převádějí na hydrochloridy. Látky podle vynálezu jsou nové a k jejich identifikaci bylo použito kromě analys všech běžných spektrálních metod. Další podrobnosti o způsobu jejich přípravy jsou patrné z dále uvedených příkladů, které představují pouze ilustraci možností vynálezu, avšak není jejich účelem rozsah vynálezu jakýmkoliv způsobem omezovat.

#### Příklad 1

1-/3-(11-Kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)propyl/-4-fenylpiperidin-4-ol

Směs 3,6 g 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 1,8 g 4-fenylpiperidin-4-olu (Protiva M. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 47, 636, 1982), 1,4 g bezvodého uhličitanu draselného a 30 ml chloroformu se za míchání vaří 11 h pod zpětným chladičem. Ještě za tepla se odfiltrují nerozpustěné anorganické soli (1,85 g) a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v etheru, roztok se vysuší uhličitanem draselným a neutralisací etherickým roztokem chlorovodíku se vyloučí krystalický hydrochlorid. Surový produkt se vyčistí krystalisací z ethanolu; 2,5 g (51 %), t.t. 228 až 231 °C.

#### Příklad 2

1-/3-(11-Kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)propyl/-4-(2-tolyl)piperidin-4-ol

Směs 6,1 g 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 2,0 g 4-(2-tolyl)piperidin-4-olu, 1,6 g uhličitanu draselného a 150 ml acetonu se za míchání vaří 7 h pod zpětným chladičem. Nerozpustný podíl se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v etheru a roztok se protřepe s přebytečnou zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vyloučený olejovitý hydrochlorid spolu s vodnou kyselinou fází se zalkalisují vodným amoniakem, uvolněná base se izoluje extrakcí etherem, extrakt se vysuší uhličitanem draselným a neutralisací etherickým roztokem chlorovodíku se získá krystalický hydrochlorid, který krystaluje ze směsi 95% ethanolu a etheru jako monohydrát; 1,4 g (16 %), t.t. 133 až 138 °C.

Výchozí 4-(2-tolyl)piperidin-4-ol se získá nejlépe tímto způsobem :

Reakcí 5,84 g hořčíku s 41,4 g 2-bromtoluenu ve 180 ml etheru (zrnko jodu a 0,6 ml ethyljodidu se použije k nastartování reakce) se připraví roztok Grignardova činidla. Za míchání se k němu přikape roztok 34,0 g 1-ethoxykarbonyl-4-piperidonu (Šindelář K. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 38, 3 879, 1973) ve 200 ml etheru během 40 min. Směs se míchá ještě 1 h při teplotě místnosti, vaří se 90 min pod zpětným chladičem, po ochlazení se za míchání rozloží pomalým přidáním 200 ml 20% roztoku chloridu amonného, etherická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí ve 120 ml teplého hexanu a krystalizací získaného roztoku vznikne 33,0 g 1-ethoxykarbonyl-4-(2-tolyl)piperidin-4-olu (výtěžek 63 %), který v čistém stavu taje při 118 až 119 °C (ethanol-hexan).

Směs 38,3 g předešlého karbamátu, 42 g hydroxidu draselného a 52 ml ethanolu se míchá a vaří pod zpětným chladičem (teplota lázně 120 až 130 °C) po dobu 5 h. Po ochlazení se zředí 300 ml vody a extrahuje se dichlormethanem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek krystaluje ze 40 ml vroucího acetonu; 13,5 g (49 %) žádaného 4-(2-tolyl)piperidin-4-olu, t.t. 141 až 142 °C (benzen-hexan).

### Příklad 3

1-/3-(11-Kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)propyl/-4-(4-fluorfenyl)piperidin-4-ol

Směs 7,7 g 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 2,8 g 4-(4-fluorfenyl)piperidin-4-olu (Protiva M. et al., Collect.Czech.Chem.Comm. 47, 636, 1982), 1,8 g uhličitanu draselného a 100 ml acetonu se míchá a vaří 10 h pod zpětným chladičem. Za horka se odsají nerozpuštěné anorganické soli a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. K zbytku se přidá přebytečný vodný amoniak a extrahuje se chloroformem. Extrakt se odpaří a zbytek se chromatografuje na sloupci 200 g silikage-lu. Chloroformem se nejdříve eluuje 0,38 g neutrálních podílů, které se odhodí. Potom se směsí chloroformu a ethanolu eluuje 3,25 g (32 %) žádané olejovité base, která se rozpustí v acetonu a působením mírného přebytku etherického roztoku chlorovodíku převede na hydrochlorid. Tento se vyloučí nejprve v olejovité formě, avšak krystaluje po přidání malého množství vody jako

hemihydrát; 2,65 g, t.t. 133 až 138 °C.

Příklad 4

240 698

1-/2-(11-Kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)ethyl/-4-ethoxykarbonyl-4-fenylpiperidin

Směs 4,5 g 11-(2-bromethyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 2,8 g 4-ethoxykarbonyl-4-fenylpiperidinu (Eis-leb O., Ber.Deut.Chem.Ges. 74, 1 433, 1941), 1,6 g uhličitanu draselného a 100 ml acetonu se vaří 6 h pod zpětným chladičem, za horka se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v chloroformu a chromatografuje se na koloně 180 g silikagelu. Nejprve se chloroformem eluuje a regeneruje 1,47 g výchozího bromnitrilu. Potom se tímtéž rozpouštědlem eluuje 4,26g surové žádané base, která se převede pomocí etherického roztoku chlorovodíku na hydrochlorid. Po jeho krystalisaci ze směsi acetonu a etheru se tato sůl získá ve výtěžku 3,37 g (72 % na konversi) a v čistém stavu taje při 192 až 196 °C (zbytek až při 208 °C).

Příklad 5

1-/2-(11-Kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)ethyl/-4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)l)piperidin

Směs 2,7 g 11-(2-bromethyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 1,65 g 4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)l)piperidinu (Rossi A. et al., Helv.Chim.Acta 43, 1 298, 1960), 1,2 g uhličitanu draselného a 150 ml acetonu se míchá a vaří 10 h pod zpětným chladičem. Směs se ponechá stát přes noc při teplotě místnosti a potom se odsaje směs produktu a anorganických solí. Tyto se na filtru vymyjí vodou a zbylý produkt se vysuší ve vakuu. Získá se 2,7 g monohydrátu žádané base (69 %), který krystaluje ze směsi 98% ethanolu a chloroformu a taje při 202 až 205 °C.

Příklad 6

1-/3-(11-Kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)propyl/-4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)l)piperidin

Směs 3,6 g 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 2,2 g 4-(2-oxo-1-benzimidazoliny)l)piperidinu, 1,4 g uhličitanu draselného a 50 ml acetonu se vaří 10 h pod zpětným chladičem. Potom se zředí dalšími 50 ml vroucího acetonu

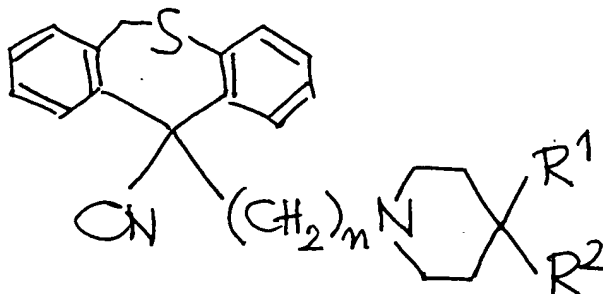
a za horka se odsají vyloučené anorganické soli. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se krystaluje ze směsi acetonu a benzenu; 2,2 g (44 %) base tající při 192 až 199 °C. Rekrystalisace ze směsi ethanolu a chloroformu poskytuje čistou basí s t.t. 198 až 202 °C.

#### Příklad 7

1-Fenyl-8-/3-(11-kyan-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-yl)propyl/-1,3,8-triazaspiro/4,5/dekan-4-on

Směs 3,6 g 11-(3-brompropyl)-6,11-dihydrodibenzo/b,e/thiepin-11-karbonitrilu, 2,32 g 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro/4,5/dekan-4-onu (Belg.pat. 633 914), 1,4 g uhličitanu draselného a 150 ml acetonu se míchá a vaří 15 h pod zpětným chladičem. Potom se nerozpuštěný podíl odfiltruje a na filtru se z něho vodou vymyjí anorganické soli. Zbytek na filtru je první produkt. Odpařením acetonového filtrátu a krystalisací zbytku z acetonu se získá druhý produkt. Oba produkty se spojí a krystalují ze směsi chloroformu a ethanolu. Ve výtěžku 3,57 g (61 %) se získá žádaná látka ve formě směsného 2:1:1 solvátu s chloroformem a ethanollem, t.t. 210 až 213 °C.

Substituované 11-(piperidinoalkyl)-6,11-dihydrodibenzo-  
/b,e/thiepin-11-karbonitrily obecného vzorce I,



/I/

ve kterém  $R^1$  značí atom vodíku, hydroxyl nebo ethoxykarbonyl,  $R^2$  je fenyl, fenyl substituovaný v libovolné poloze methylem nebo atomem halogenu, 2-oxo-1-benzimidazoliny, nebo kde celý zbytek  $CR^1R^2$  značí spirocyklicky vázaný 1-fenyl-4-oxo-5,5-imidazolidinyliden,  $n$  je 2 nebo 3, a jejich hydrochloridy.

Vytiskly Moravské tiskařské závody,  
provoz 12, tř.Lidových milicí 3, Olomouc

Cena: 2,40 Kčs :